

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.

Vol. 24, 1986, pp. 1001–1007

© 1986 by Walter de Gruyter & Co.
Berlin · New York

Bestimmung von Enzymaktivitäten in Urinen von Calciumoxalatstein-Patienten

Von J. H. Prinsen, Heidrun Günther¹⁾ und J. Breuer

Zentrallaboratorium des Marienhospitals Gelsenkirchen

(Eingegangen am 3. Juni/28. August 1986)

Zusammenfassung: Die katalytischen Aktivitäten von Lactatdehydrogenase, γ -Glutamyltransferase, alkalischer Phosphatase, Alaninaminopeptidase und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase wurden im 24-Stunden-Urin von Calciumoxalatstein-Patienten (9 Männer, 11 Frauen) gemessen und mit denen von einem Normalkollektiv (11 Männer, 10 Frauen) verglichen. Die diagnostische Sensitivität und die diagnostische Spezifität wurden nach vier verschiedenen Diskriminationsverfahren berechnet, wobei die Sensitivität zwischen 65%–100% lag, die Spezifität zwischen 72%–100%.

Beim Normalkollektiv war eine deutliche Korrelation in der Ausscheidung der drei Bürstensaumenzyme vorhanden, während bei den Calciumoxalatstein-Patienten nur eine Korrelation zwischen γ -Glutamyltransferase- und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase-Exkretion nachzuweisen war. Hieraus lassen sich pathologische Schlüsse ziehen.

Determination of catalytic activities in urines of patients with calcium urolithiasis

Summary: The catalytic activity of lactate dehydrogenase, γ -glutamyltransferase, alkaline phosphatase, alanine aminopeptidase and N-acetyl- β -D-glucosaminidase has been measured in 24 h urines of patients with a calcium oxalate calculus (9 men, 11 women) and has been compared with those of a reference collective (11 men, 10 women). The diagnostic sensitivity and the diagnostic specificity have been calculated according to four different discrimination methods in which the diagnostic sensitivity lies between 65% and 100%, the diagnostic specificity between 72% and 100%.

Within the reference group there was a correlation between the excretion of the three brush-border enzymes, whereas within the group of patients only a correlation between γ -glutamyltransferase and N-acetyl- β -D-glucosaminidase was observed. From this pathophysiological conclusions can be drawn.

Einführung

In Westeuropa beträgt die Inzidenz des Harnsteinleidens 1–2% (1). In dieser Hinsicht ist es mit dem Diabetes mellitus und den rheumatischen Erkrankungen vergleichbar.

Unter den Harnsteinen herrscht der Calciumoxalatstein vor. In 65% bildet dieser Stoff die Hauptsubstanz der vorkommenden Steine (2).

Über den Mechanismus der Harnsteinentstehung in der Niere existiert keine einheitliche Theorie. Am häufigsten genannt werden die Matrix- und Kristallisationstheorie (3, 4). Bei diesen beiden Entstehungserklärungen spielen organische Harnbestandteile eine große Rolle.

¹⁾ Diese Veröffentlichung enthält wesentliche Teile der Dissertation von Frau Heidrun Günther für die Promotion an der Medizinischen Fakultät der Universität (Gesamthochschule) Essen, 1986.

Um zur Diagnostik bei Harnsteinpatienten beizutragen und einen Beitrag zum Verständnis der Harnsteinentstehung zu leisten, haben wir Messungen von Enzymaktivitäten im Urin durchgeführt.

Von 70 mit dem Harn ausgeschiedenen Enzymen (5) wählten wir folgende fünf aus:

- Lactatdehydrogenase (EC 1.1.1.27)
- N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (EC 3.2.1.30)
- γ -Glutamyltransferase (EC 2.3.2.2)
- Alkalische Phosphatase (EC 3.1.3.1)
- Alaninaminopeptidase (EC 3.4.11.2)

Drei von diesen fünf Enzymen (γ -Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase und Alaninaminopeptidase) sind größtenteils in der tubulären Zellmembran lokalisiert. Eine Veränderung der Ausscheidung dieser drei Enzyme im Urin kann über mechanische Beschädigung des Tubulus durch den Stein Aufschluß geben.

Methodik und Patientengut

Es wurden 9 Männer (30–50, Durchschnittsalter 43 Jahre) und 11 Frauen (30–78, Durchschnittsalter 57 Jahre) mit idiopathischer Calciumoxalat-Urolithiasis in die Studie einbezogen. Die Gruppe der Normalpersonen setzt sich aus 11 Männern (17–57, Durchschnittsalter 36 Jahre) und 10 Frauen (17–51, Durchschnittsalter 38 Jahre) zusammen.

Zum Zeitpunkt der Enzymaktivitätsmessung waren bei allen Patienten Nierensteine vorhanden. Die Nierensteine wurden nach spontanem Abgang oder operativer Entfernung mit Hilfe der I.R.-Spektroskopie analysiert. Die Steine bestanden aus mindestens 70% Calciumoxalat (Weddellit, Whewellit) und zu höchstens 30% aus Calciumphosphat (Apatit).

15 der 20 Patienten litten zum ersten Mal unter Urolithiasis. Bei den übrigen 5 Patienten lag die vorhergehende Nephrolithiasis mehr als zwei Jahre zurück. Die Personen der Referenzgruppe waren laut Anamnese und Labordiagnostik frei von erkennbaren Krankheiten. Sie standen nicht unter Dauermedikation. Keine dieser Personen hatte – auch ein Jahr nach dieser Studie – einen Nierenstein. Bei keiner der Frauen lag während der Studie eine Gravidität vor.

Sammlung von Urin und Probenvorbereitung

Die Harnsammlung erfolgte über einen Zeitraum von 24 h in ein Sammelgefäß, das vorher mit 5 ml Thymollösung (150 g/l Isopropanol) zur Konservierung des Harns versetzt worden war. Es wurde von jeder Person eine Urinprobe untersucht.

Bei allen 24-h-Sammelurinen wurde ein Urinstatus (Combur®-9-Test Boehringer Mannheim und mikroskopische Untersuchung) durchgeführt, wobei sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei der Calciumoxalatsteingruppe kein pathologischer Befund zu erheben war. Vor der weiteren Aufbereitung wurden die Proben 10 min lang bei 1000 g zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand an Separating Columns (Roche Diagnostica Nr. 0791768) nach Maruhn (16) gefiltriert. Gleich danach erfolgte die komplette Enzymaktivitätsmessung oder aber die Urine wurden sofort nach Gelfiltration bei -20°C eingefroren, und die Messung fand innerhalb von 3 Tagen statt. Im letzteren Fall haben wir für die Lactatdehydrogenase-Messung einen Teil des gefiltrierten Urins bei $+2$ bis $+8^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Die Kreatininbestimmung im Urin wurde stets im Anschluß an die Harnsammlung durchgeführt.

Meßmethoden

Die Enzymaktivitätsmessung erfolgte bei 25°C . Lactatdehydrogenase, alkalische Phosphatase, γ -Glutamyltransferase und Alaninaminopeptidase wurden am Gensac-Zentrifugal-Analysator der Firma E. N. I. durchgeführt, während N-Acetyl- β -D-glucosaminidase mit Hilfe des Eppendorf-Enzymrechners Nr. CKE 6455 bestimmt wurde.

Die Endkonzentration im Reaktionsgemisch war für:

- γ -Glutamyltransferase (7, 8)
100 mmol/l Trispuffer pH = 8.5
100 mmol/l Glycylglycin und
4 mmol/l γ -Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid
- Alaninaminopeptidase (10)
0,1 mol/l Phosphatpuffer pH = 7.6
1,7 mmol/l L-Alanin-p-nitroanilid
- Lactatdehydrogenase (6)
0,6 mmol/l Natriumpyruvat
0,18 mmol/l NADH
50,0 mmol/l Phosphatpuffer pH = 7.5
- Alkalische Phosphatase (9)
1,0 mol /l Diethanolalanin-HCl-Puffer pH = 9.8
0,5 mmol/l Magnesiumchlorid
10 mmol/l 4-Nitrophenylphosphat
- N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (11)
0,25 mol /l 2-Amino-2-methyl-1-propanol-HCl-Puffer
3,3 mmol/l 4-Nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucosaminid
0,33 mmol/l Citratpuffer pH = 4.15
Inkubationstemperatur: 37°C

Bei der Messung von Lactatdehydrogenase, alkalischer Phosphatase und γ -Glutamyltransferase wurde nach der optimierten Standard-Methode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie verfahren.

Da die Enzymaktivitäten von alkalischer Phosphatase und Lactatdehydrogenase im Urin meist relativ niedrig sind, wurde die eingesetzte Urinmenge im Falle der Lactatdehydrogenase auf das 12,5fache und bei alkalischer Phosphatase auf das 25fache bei Beibehaltung der vorgeschriebenen Endkonzentration der Reagenzien erhöht. Alaninaminopeptidase wurde nach der Methode von Mondorf (10) gemessen und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase nach Maruhn (11).

Die Bestimmung der Kreatininkonzentration in den nicht gefiltrierten Urinen wurde bei 37°C am ASTRA 4 der Firma Beckman ausgeführt und beruhte auf einer modifizierten Jaffe-Reaktion.

Die Reagenzien wurden mit Ausnahme von 4-Nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucosaminid (Firma Calbiochem) von der Firma E. Merck, Darmstadt, bezogen.

Statistische Berechnung

Die Bearbeitung der Analysenergebnisse wurde nach dem Diskriminationsverfahren – entwickelt durch Dr. E. Hansert (24) – ausgeführt.

Resultate

Die Analysenergebnisse der Calciumoxalatstein-Patienten sind in Tabelle 1, die der Kontrollgruppe in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 3 zeigt die Medianwerte und Streubreite bei der Gruppen.

Tab. 1. Einzelergebnisse der Aktivitätsbestimmungen von fünf Enzymen in den Urinen von 20 Calciumoxalatstein-Patienten (9 Männer, 11 Frauen). Einheit: U/mol Kreatinin.

	Alter (a)	γ -Glutamyl- transferase	N-Acetyl- β -D- glucosaminidase	Alkalische Phosphatase	Lactatdehy- drogenase	Alaninamino- peptidase
Männer						
P. H.	33	1993	688	280	46	127
K. M.	34	869	151	164	144	185
F. M.	37	1721	161	331	78	123
L. O.	44	1199	0	143	61	154
J. U.	45	1720	426	537	61	171
S. M.	45	1686	412	249	225	233
U. S.	47	1322	621	430	797	143
K. S.	50	4988	873	516	1505	368
W. R.	50	1835	1129	374	534	344
Frauen						
K. W.	30	3507	1689	1169	606	606
J. S.	44	2538	547	2612	482	155
P. W.	44	6760	4431	1980	43538	215
E. W.	48	1554	314	402	3369	314
S. K.	57	2221	1193	713	1768	343
G. H.	63	2769	138	443	235	526
L. H.	63	2262	588	433	855	588
R. H.	64	213	43	405	277	0
C. B.	70	1328	458	767	897	112
C. S.	71	2984	684	649	177	189
M. B.	78	1497	511	14	119	105

Tab. 2. Einzelergebnisse der Aktivitätsbestimmungen von fünf Enzymen in den Urinen von 21 Normalpersonen (11 Männer, 10 Frauen). Einheit: U/mol Kreatinin.

	Alter (a)	γ -Glutamyl- transferase	N-Acetyl- β -D- glucosaminidase	Alkalische Phosphatase	Lactatdehy- drogenase	Alaninamino- peptidase
Männer						
K. U.	17	2248	182	272	300	258
S. M.	18	1409	218	266	304	144
M. R.	22	1144	247	155	99	148
U. J.	23	1105	238	226	31	116
T. R.	25	813	244	211	211	130
J. P.	31	1028	211	132	274	171
M. J.	47	1537	201	370	467	195
R. S.	48	1696	461	333	224	243
J. B.	52	1355	266	154	83	106
W. G.	54	2459	1130	718	292	306
K. R.	57	703	378	119	270	113
Frauen						
D. R.	17	1103	287	147	198	176
J. S.	21	2122	535	628	543	178
H. G.	22	1460	390	218	45	82
M. G.	45	2179	438	504	856	219
C. S.	45	1533	327	411	126	193
A. K.	47	1621	291	131	10	225
K. P.	48	1854	344	452	280	154
M. G.	48	2332	830	830	840	241
L. J.	48	1270	410	339	268	95
C. R.	51	1065	414	304	296	118

Die diagnostischen Entscheidungsgrenzen wurden so festgesetzt, daß die größtmögliche Effizienz erzielt wurde²⁾. Aus der Tabelle 4 können die optimalen ein-

dimensionalen Entscheidungspunkte für die Meßgrößen bei Frauen bzw. Männern entnommen werden. So wird bei Frauen eine Spezifität von 80% und eine Sensitivität von 82% erreicht. Diese Berechnung legt zugrunde, daß Personen dann als Calciumoxalatstein-

²⁾ Herrn Dr. E. Hansert, München, danken wir für die Berechnung der Daten.

Tab. 3. Mediane und Meßbereiche der katalytischen Aktivitäten von fünf Enzymen in den Urinen von Normalpersonen und Calciumoxalatstein-Patienten. Einheit: U/mol Kreatinin.

		Referenzgruppe		Calciumoxalatstein-Patienten	
		Mediane	Meßbereiche	Mediane	Meßbereiche
γ -Glutamyltransferase	♀	1577	1065—2332	2262	213— 6760
	♂	1250	703—2459	1720	869— 4988
N-Acetyl- β -D-glucosaminidase	♀	400	287— 830	547	43— 4431
	♂	244	183—1130	426	0— 1129
Alkalische Phosphatase	♀	375	131— 830	649	14— 2612
	♂	226	119— 718	331	143— 537
Lactatdehydrogenase	♀	274	10— 856	606	119—43538
	♂	270	31— 467	144	46— 1505
Alaninaminopeptidase	♀	177	82— 241	215	0— 606
	♂	148	106— 306	171	120— 368

Tab. 4. Optimale Entscheidungsgrenzen für die Einzelmessgrößen bei Frauen bzw. Männern. Meßergebnisse, die über der optimalen Grenze liegen, werden als positiv (krank) eingeordnet.

Enzym		Optimale Grenze U/mol Kreatinin	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Effizienz (%)
γ -Glutamyltransferase	♀	2200	63,6	90,0	153,6
	♂	1600	66,7	72,7	139,4
N-Acetyl- β -D-glucosaminidase	♀	540	54,6	90,0	144,6
	♂	400	66,7	81,8	148,5
Alkalische Phosphatase	♀	640	54,6	90,0	144,6
	♂	370	44,4	90,9	135,4
Lactatdehydrogenase	♀	600	54,6	80,0	134,7
	♂	500	33,3	100,0	133,3
Alaninaminopeptidase	♀	250	45,4	100,0	145,4
	♂	160	66,6	54,5	120,1

Patienten eingestuft werden, wenn mindestens zwei der fünf Werte die Entscheidungsgrenze überschreiten. Bei Männern ist die entsprechende Spezifität 82%, die Sensitivität 67%. Bei diesem Verfahren sind im Gegensatz zu der unten aufgeführten Berechnungsart die Entscheidungsgrenzen so gelegt worden, daß für jedes einzelne Enzym die optimale Effizienz erreicht wird.

In der Tabelle 5 sind die optimalen *fünfdimensionalen* Entscheidungsgrenzen für die Kombination aller fünf Enzyme aufgeführt. Bei dieser rein mathematischen Problemlösung erhält man bei Frauen eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 100%, bei Männern eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 72%.

Tab. 5. Optimaler fünfdimensionaler Entscheidungspunkt für die Kombination aller fünf im Urin von 21 Normalpersonen (10 Frauen, 11 Männer) und 20 Calciumoxalatstein-Patienten (11 Frauen, 9 Männer) bestimmten Enzyme. Die Überschreitung von mindestens 3 Werten in die angegebene Richtung führt zu Einordnung als positiv (krank).

Enzym	optimale Grenze (U/mol Kreatinin)	
	Frauen	Männer
γ -Glutamyltransferase	≥ 2540	≥ 870
N-Acetyl- β -D-glucosaminidase	≥ 460	≥ 380
Alkalische Phosphatase	≥ 400	≥ 370
Lactatdehydrogenase	≥ 860	≥ 220
Alaninaminopeptidase	≥ 310	≥ 120
Sensitivität	81,8%	100,0%
Spezifität	100,0%	72,7%
Effizienz	181,8%	172,7%

Diskussion

Wie wir oben gezeigt haben und im folgenden ausgeführt wird, können mit Hilfe der Enzymaktivitätsbestimmung von alkalischer Phosphatase, Alaninaminopeptidase, γ -Glutamyltransferase, Lactatdehydrogenase und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase im Urin gesunde Personen von Calciumoxalatstein-Patienten mit einer relativ hohen Sensitivität und Spezifität unterschieden werden.

Der Urin ist im Vergleich zum Serum ein ungünstiges Milieu für die Stabilität der Enzyme. Hinzu kommt die Beeinflussung der Enzymaktivitätsbestimmung durch im Urin vorkommende Inhibitoren. Wie *Matenheimer* et al. z. B. für Alaninaminopeptidase gezeigt haben, besteht ein Teil der Inhibitoren aus Aminosäuren (28). Diese beiden Probleme haben wir dadurch gelöst, daß wir einerseits die Inhibitoren durch Gelfiltration eliminiert haben (15, 16) und andererseits durch Messung der katalytischen Aktivitäten

unmittelbar nach der Sammlung bzw. nach Einfrieren bis zur Messung. Trotzdem fanden wir eine große interindividuelle Variation sowohl bei Normalpersonen als auch bei Calciumoxalatstein-Patienten, jedoch stimmen die Mediane von γ -Glutamyltransferase, Lactatdehydrogenase, N-Acetyl- β -D-glucosaminidase, alkalischer Phosphatase und Alaninaminopeptidase in der Referenzgruppe gut mit den in der Literatur angegebenen Werten für Normalpersonen überein (10, 12–23).

Die Streuung der Meßwerte ist dafür maßgeblich, daß die Sensitivität der einzelnen Enzymbestimmungen nicht besonders hoch ist. Stuft man Personen dann als Calciumoxalatstein-Patienten ein, wenn mindestens 2 der 5 Enzymwerte über der eindimensionalen Entscheidungsgrenze liegen, erreicht man eine wesentlich höhere diagnostische Effizienz (Tab. 4).

Vergleichbare Ergebnisse erreicht man bei Anwendung der optimalen fünfdimensionalen Entscheidungsgrenzen (Tab. 5), wobei das erstere praxisnäher ist. Die aufgeführten Überlegungen sind nur deshalb notwendig, um die geringfügigen Unterschiede zwischen dem Referenzkollektiv und dem der Patienten-Gruppe deutlicher zu machen, als das bei Betrachtung der einzelnen Enzyme möglich ist.

Von den untersuchten Enzymen sind γ -Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase und Alaninaminopeptidase Bürstensaumenzyme, die Lactatdehydrogenase ein cytoplasmatisches und die N-Acetyl- β -D-glucosaminidase ein lysosomales Enzym. Um diese Tatsache verwerten zu können, haben wir die gemessenen Enzymaktivitäten einer *Spearman*schen Rangkorrelationskoeffizientenberechnung (25) unterworfen. Diese gibt Aufschluß über die Größe des statistischen Zusammenhangs der verschiedenen Enzyme. Die Ergebnisse der Berechnung des Korrelationskoeffizienten r_s und α für die zehn möglichen Enzymkombinationen sind in Tabelle 6 aufgeführt. Elimination der

Tab. 6. Rangkorrelationskoeffizient r_s nach *Spearman* für die zehn Enzymkombinationen, berechnet aus den Werten der Referenzgruppe bzw. der Calciumoxalatsteingruppe. Das Signifikanzniveau 2α ist nur für die Kombinationen angegeben, bei denen der Rangkorrelationskoeffizient über 0,70 liegt.

Enzymkombination	Referenzgruppe				Calciumoxalatstein-Gruppe			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer	
	r_s	2α	r_s	2α	r_s	2α	r_s	2α
γ -Glutamyltransferase/Alkalische Phosphatase	0,75	0,02	0,76	0,02	0,58	—	0,55	—
γ -Glutamyltransferase/Alaninaminopeptidase	0,70	0,05	0,70	0,05	0,06	—	0,16	—
Alkalische Phosphatase/Alaninaminopeptidase	0,36	—	0,75	0,02	0,19	—	0,18	—
γ -Glutamyltransferase/N-Acetyl- β -D-glucosaminidase	0,53	—	0,08	—	0,71	0,05	0,78	0,02
γ -Glutamyltransferase/Lactatdehydrogenase	0,52	—	0,32	—	0,11	—	0,13	—
Alkalische Phosphatase/Lactatdehydrogenase	0,82	0,01	0,48	—	0,35	—	0,37	—
N-Acetyl- β -D-glucosaminidase/Alaninaminopeptidase	0,16	—	0,01	—	0,44	—	0,38	—
N-Acetyl- β -D-glucosaminidase/Alkalische Phosphatase	0,79	0,01	0,02	—	0,59	—	0,67	—
N-Acetyl- β -D-glucosaminidase/Lactatdehydrogenase	0,82	0,01	0,41	—	0,35	—	0,44	—
Lactatdehydrogenase/Alaninaminopeptidase	0,27	—	0,59	—	0,32	—	0,61	—

Meßwerte einer weiblichen Kontrollperson mit deutlich statistisch abweichendem Alaninaminopeptidase-Wert würde den Rangkorrelationskoeffizienten für alkalische Phosphatase/Alaninaminopeptidase auf 0,72 erhöhen und für Lactatdehydrogenase/Alaninaminopeptidase auf 0,62, während sie für die übrigen Enzymkombinationen im wesentlichen unverändert blieben. Aus den obengenannten Resultaten kann man bei den Frauen aus der Referenzgruppe eine Korrelation zwischen den Bürstensaumenzymen und den beiden anderen Enzymen erkennen. Das spricht für einen vollständigen Zelluntergang durch natürliche Zellmauserung. Diese Vermutung hat *Mattenheimer* (26) schon früher geäußert, allerdings hielt er sie für geschlechtsunabhängig. In unserer Studie ergaben die Korrelationsberechnungen bei den männlichen Referenzpersonen nur innerhalb der Bürstensaumenzyme gute Resultate.

Bei den Nephrolithiasis-Patienten ist die Korrelation zwischen den verschiedenen Bürstensaumenzymen total verschwunden. Bei beiden Geschlechtern korrelieren nur γ -Glutamyltransferase und N-Acetyl- β -D-glucosaminidase sehr gut. Dieses deutet darauf hin, daß bei den Steinpatienten wahrscheinlich ein Zellschaden im Tubulusapparat vorliegt.

Auch *Baggio et al.* (21) fanden bei Calciumoxalatstein-Patienten sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit eines Steines eine erhöhte Exkretion dieser beiden Enzyme (39), allerdings hat er keine Korrelationsberechnung durchgeführt.

Wenn man die Exkretion und Korrelation von γ -Glutamyltransferase und Alaninaminopeptidase betrachtet, ist festzustellen, daß die Erklärung dieses Zellschadens nicht nur die mechanische Wirkung des Steines sein kann.

Wenn man davon ausgeht, daß der Stein die Zellmembran mechanisch schädigt, ist zu erwarten, daß die Alaninaminopeptidase-Exkretion prozentual stärker zunimmt als die Ausscheidung der γ -Glutamyltransferase, da Alaninaminopeptidase sich mehr an der

Außenseite der Bürstensaummembran befindet als γ -Glutamyltransferase (27). In zehn der zwanzig Fälle der Calciumoxalatgruppe finden wir aber einen γ -Glutamyltransferase/Alaninaminopeptidase-Koeffizienten größer als zehn trotz einer mechanischen Wirkung des Steines (Referenzwert 6,0–10,0, Tab. 7). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine primäre Veränderung in der Enzymausscheidung sein, die wiederum ein prädisponierender Faktor für die Steingeneese sein kann. Eine Bestätigung dieser Hypothese durch Messung beider Enzyme nach Stein Entfernung ist problematisch, da bei zu Rezidiven neigenden Calciumoxalatstein-Patienten stets mit Mikrolithen oder Calciumoxalatkristallen zu rechnen ist.

Tab. 7. Der Koeffizient γ -Glutamyltransferase/Alaninaminopeptidase der Referenzgruppe und der Calciumoxalatstein-Patienten.

Proband	Frauen		Männer	
	Referenzkollektiv	Patienten	Referenzkollektiv	Patienten
1	6,3	5,8	8,7	15,7
2	11,9	16,4	9,8	4,7
3	17,8	31,4	7,7	14,0
3	7,9	5,0	9,5	7,8
5	9,9	6,5	6,3	10,1
6	7,2	5,3	6,0	7,2
7	12,0	3,9	7,9	9,3
8	9,7	100	7,0	13,6
9	13,4	11,9	12,8	5,3
10	9,0	15,8	8,0	
11		14,3	6,3	
Medianwert:	9,8	11,9	7,9	9,3

Der Koeffizient γ -Glutamyltransferase/Alaninaminopeptidase ist ein relativ einfacher und praktikabler Diskriminationsfaktor, mit dem als einziges Auswahlkriterium man eine Spezifität von 76% und eine Sensitivität von 80% erreicht. Wird daneben noch die Anforderung gestellt, daß eines der beiden Enzyme erhöht sein muß (nach Tab. 4), dann steigt die Spezifität auf 100%, die Sensitivität allerdings fällt auf 65%.

Literatur

1. Hohenfeller, R. & Altwein, J. E. (1982) Erkrankungen des Urogenitalsystems, In: Lehrbuch der Inneren Medizin (Gross, R. & Schölmerich, P., Hrsg.) S. 1118–1120, Schattauer Verlag.
2. Robertson, W. G., Peacock, M., Heyburn, P. J. & Hanes, F. A. (1980) Scand. J. Urol. Nephrol. 53, 15–28.
3. Hesse, A. & Bach, D. (1982) Harnsteine: Pathobiochemie und Klinisch-Chemische Diagnostik, Klinische Chemie in Einzeldarstellungen Bd. 5. Thieme Verlag.
4. Hautmann, R. & Lutzeyer, W. (1980) Der Kalziumoxalatstein, Urolithiasis 3 (Vahlensieck, W., Hrsg.) Springer Verlag.
5. Maruhn, D. & Paar, D. (1980) Urinary enzymes in therapy monitoring and recognition of side effects of drugs, S. 137–152. Clinical Enzymology Symposia, Verona, Piccin Medical Books, Padua.
6. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (1972) Standard-Methode zur Bestimmung der Lactat-Dehydrogenase (LDH). J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 10, 188–189.
7. Szasz, G., Weimann, G., Stähler, F., Wahlefeld, A.-W. & Persijn, J. P. (1974) J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 12, 228.

8. Szasz, G. (1974) γ -Glutamyl-Transpeptidase. In: Methoden der enzymatischen Analyse I (Bergmeyer, H. U., Hrsg.) S. 757–762. Verlag Chemie/Weinheim, Bergstraße.
9. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (1970) Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 8, 658.
10. Mondorf, A. W., Breier, J., Hendus, J., Scherberich, J. E., Mackenroth, G., Shah, P. M., Stille, W. & Schoeppe, W. (1978) Europ. J. Clin. Pharmacol. 13, 133–142.
11. Maruhn, D. (1976) Clin. Chim. Acta 73, 453–461.
12. Thiele, K. G. (1973) Klin. Wochenschr. 51, 339–345.
13. Szasz, G. (1970) Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 8, 1–8.
14. Levy, A. & Dubach, U. C. (1972) Klin. Wochenschr. 50, 438–441.
15. Werner, M., Maruhn, D. & Atoba, M. (1969) J. Chromatog. 40, 254–263.
16. Maruhn, D. (1979) Exkretionsmuster von Enzymen im Harn unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Habilitationsschrift, Universität-Gesamthochschule Essen.
17. Pfeleiderer, G., Baier, M., Albrecht, W., Mondorf, A. W., Stefanescu, T., Scherberich, J. E. & Müller, H. (1980) Kidney International 17, 242–249.
18. Dubach, U. C. & Padlina, G. (1966) Klin. Wochenschr. 44, 180–186.
19. Burchardt, U., Peters, J. E., Neef, L., Thulin, H., Gründig, C. A. & Haschen, R. J. (1977) Z. Med. Labor.-Diagn. 18, 190–212.
20. Peters, J. E., Mampel, E., Schneider, I., Burchardt, U., Fukala, E., Ahrens, I. & Haschen, R. J. (1972) Clin. Chim. Acta 37, 213–224.
21. Baggio, B., Gambaro, G., Ossi, E., Favaro, S. & Borsatti, A. (1983) J. Urology 129, 1161–1162.
22. Dubach, U. C. & Redinger, R. (1964) Urol. Int. 17, 65–83.
23. Amador, E., Zimmermann, T. S. & Wacker, W. E. C. (1963) J. Am. Med. Ass. 185, 769–775.
24. Hansert, E., Federkiel, H. & Stamm, D. (1984) J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 22, 791–810.
25. Harms, U. (1982) Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Harms Verlag, Kiel.
26. Mattenheimer, H. (1974) Methoden der enzymischen Analyse I, S. 64–74 (Bergmeyer, H. U., Hrsg.) Verlag Chemie/Weinheim, Bergstraße.
27. Scherberich, J. E., Falkenberg, F. W., Mondorf, A. W., Müller, H. & Pfeleiderer, G. (1974) Clin. Chim. Acta 55, 179–197.
28. Mattenheimer, H., Frölke, W., Grötsch, H. & Simane, Z., Identification of Inhibitors of Urinary Alanine Aminopeptidase, Publikation in Vorbereitung.

Prof. Dr. J. Breuer
Zentral-Labor
Marienhospital
Virchowstraße 135
D-4650 Gelsenkirchen

